

# Paciente diabético con insuficiencia renal moderada y cardiopatía isquémica

José Manuel Comas Samper

Médico de familia. Centro de Salud La Puebla de Montalbán (Toledo)

## MOTIVO DE CONSULTA

Leonor es una paciente de 62 años que acude a la consulta por primera vez tras trasladarse de domicilio por jubilación. Vive con su marido y explica que padece una diabetes mellitus tipo 2 (DM2) de larga evolución, aproximadamente desde hace unos 11 años, unida a hipercolesterolemia e hipertensión arterial (HTA). Además, refiere haber sufrido hace dos años un cuadro de cardiopatía isquémica (angor estable), con algunos controles previos dificultados por mantener una vida laboral activa; se queja de problemas en su lugar de origen para hacerlo por lejanía y circunstancias laborales que se lo impedían. Le causa mucho temor el «azúcar».

En el momento actual sigue un tratamiento con dieta irregular basada en consejos, hace poco ejercicio, no fuma desde hace dos años, no trae informes y aporta la medicación que toma: 850 mg de metformina (1-0-1, coincidiendo con desayuno y cena) y 2 mg de repaglinida (1-1-1), un  $\beta$ -bloqueante (50 mg de atenolol: 1-0-0), 100 mg de ácido acetilsalicílico (0-1-0), una estatina (20 mg de simvastatina: 0-0-1) y un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA): 10 mg de ramipril (0-1-0).

Además de los antecedentes personales referidos, tiene tres hijos sin problemas de salud en la actualidad; todos nacieron con alrededor de 4-5 kg. No recuerda diagnóstico de diabetes gestacional, ya que le realizaron pocas pruebas y el comienzo de la DM2 se asoció con el inicio de la menopausia unido al aumento de peso y el poco ejercicio físico<sup>1</sup>. Refiere que su hija presentó una diabetes en el embarazo que desapareció al finalizarlo y luego se le hizo una prueba con azúcar (sobrecarga oral de 75 g) tras la lactancia con resultados de normalidad, sin otros antecedentes reseñables.

En la anamnesis de antecedentes familiares, su padre falleció en un accidente de trabajo, su madre ya fallecida era diabética desde que tuvo a sus hijos, precisó administración de insulina y tuvo graves problemas oftalmológicos y renales

al final de su vida. Tiene dos hermanos, uno de ellos padece una DM2 y otro sigue tratamiento por una alteración de lípidos, así como por HTA.

## Exploración física

Peso: 74 kg; talla: 158 cm; índice de masa corporal: 29,6 kg/m<sup>2</sup>; perímetro de cintura: 98 cm y presión arterial (PA) en consulta: 152/89 mmHg (1.ª); 147/86 mmHg (2.ª) y 146/92 mmHg (3.ª).

Auscultación cardíaca y pulmonar normales, no hay soplos carotídeos y se palpan pulsos periféricos. Presenta buen estado de la piel sin alteraciones tróficas en ambos pies (que dice cuidarse bien); prueba del monofilamento y diapasón normales.

## ESTRATEGIA TERAPÉUTICA INICIAL

Se acordó un abordaje global<sup>2</sup> y se contacta con la enfermera para establecer con la paciente un plan de seguimiento escalonado con educación terapéutica, analíticas, control y revisiones generales periódicas. Solicitamos una analítica de referencia: glucemia basal y hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>), perfil lipídico (colesterol total y colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad [c-HDL] y de baja densidad [c-LDL]), perfil hepático (transaminasa glutámico oxalacética [GOT], transaminasa glutámico-pirúvica [GPT] y gamma glutamil transpeptidasa [ $\gamma$ -GT]), perfil renal (urea, creatinina y albúmina), hormona estimulante de la tiroides (TSH), iones, sistemático y sedimento de orina e índice albúmina/creatinina en orina matutina.

Se mantuvo el tratamiento referido reforzando conceptos básicos sobre ejercicio, dieta y fármacos, en especial en relación con el cumplimiento terapéutico. Se solicitan controles de PA para el seguimiento de la HTA (basado en

mediciones repetidas de la PA en el domicilio de la paciente mediante automedida de la PA (AMPA), técnica más representativa [junto con la monitorización ambulatoria de la PA] por su reproducibilidad, correlación con la afectación de los órganos diana y mortalidad cardiovascular que la PA clínica tomada en la consulta<sup>3</sup>), electrocardiograma, revisión oftalmológica con fondo de ojo y valoración en consulta ordinaria por el cardiólogo.

Con posterioridad, se reciben los resultados de las pruebas complementarias solicitadas:

- El resultado del seguimiento de la HTA mediante automedida de la PA arroja cifras medias de PA de 132/81 mmHg (tabla 1).
- El electrocardiograma<sup>4</sup> es normal, con un ritmo sinusal de 60 latidos/minuto, eje normal, no hay signos de isquemia miocárdica, imágenes de bloqueo o criterios de hipertrofia ventricular izquierda (criterio de producto de Cornell [RaVL + SV3] × QRS: < 2440 mm × mms).
- En el fondo de ojo<sup>5</sup> se observaron algunos microaneurismas y microhemorragias aisladas compatibles con una retinopatía diabética no proliferativa leve.
- Analítica: glucemia basal: 131 mg/dl; HbA<sub>1c</sub>: 7,2%; colesterol total: 242 mg/dl; c-HDL: 49 mg/dl; c-LDL: 143 mg/dl; triglicéridos: 149 mg/dl; perfil hepático dentro de la normalidad, perfil renal con urea de 42,3 mg/dl; creatinina: 1,21 mg/dl; albúmina: 4,3 mg/dl; índice albúmina/creatinina: 192 mg/g y filtrado glomerular (FG): 47,92 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (MDRD-4 [Modification of Diet in Renal Disease]); potasio: 4,8 mEq/l.

**Tabla 1.** Objetivos de control en la diabetes mellitus tipo 2<sup>6,7</sup>

HbA <sub>1c</sub>	7%
Glucemia basal/preprandial	130 mg/dl
Glucemia posprandial	180 mg/dl
Colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad	< 100 (prevención primaria) < 70 (prevención secundaria)
Colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad	> 40 mg/dl (varones) > 50 mg/dl (mujeres)
Triglicéridos	< 150 mg/dl
Presión arterial	< 140/90 mmHg
Cociente albúmina/creatinina	< 30 mg/g
Filtrado glomerular	> 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
Tabaco	No fumar

## VALORACIÓN

Si recopilamos, de acuerdo con los resultados obtenidos, se apreció:

- Afectación microvascular (retiniana y renal) con control metabólico en límite alto, tributario de mejorar de su DM2 según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA)<sup>6</sup> (tabla 1).
- Se confirmó el diagnóstico de hipercolesterolemia y alteración de lípidos<sup>6</sup> con mal control lipídico, lo que aconseja modificación del tratamiento (tabla 1).
- La existencia de HTA y seguimiento con cifras de PA en límites aconsejados de AMPA<sup>7,8</sup> (tablas 1 y 2).
- La afectación renal con microalbuminuria (MAU), lo que indica la existencia de nefropatía diabética (tabla 3)<sup>9</sup>, enfermedad renal crónica (ERC) e insuficiencia renal (IR) estadio 3, moderado (tabla 4)<sup>10,11</sup>.
- La cardiopatía isquémica, en forma de angor estable, como resultante del cuadro clínico con afectación predominante vascular.

La existencia de la pluripatología reseñada confirma lo referido en la anamnesis inicial con la paciente, e indica la necesidad de un abordaje pluripatológico<sup>12</sup>; asimismo, se confirma la existencia de un riesgo cardiovascular (RCV) muy alto, aspecto clínico de gran importancia para la decisión terapéutica que se ha de instaurar y tratamientos asociados, bien de inicio o con modificación de los ya instaurados.

**Tabla 2.** Valores de normalidad de presión arterial (mmHg) según distintos tipos de medida<sup>8</sup>

MAPA	Media de 24 horas	125-130/80 mmHg
	Media diurna	130-135/85 mmHg
	Media nocturna	120/70 mmHg
AMPA	Promedio de las lecturas de varios días	130-135/85 mmHg
PAC		140-90 mmHg

AMPA: automedida de la presión arterial; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; PAC: presión arterial clínica.

**Tabla 3.** Nefropatía diabética. Estadios<sup>10,11</sup>

Estadios	Criterios diagnósticos
I y II	↑ FG y sin microalbuminuria
III (incipiente)	Microalbuminuria (30-299 mg/g)
IV (establecida)	Proteinuria (> 300 mg/g)
V (insuficiencia renal)	FG < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>

FG: filtrado glomerular.

**Tabla 4.** Enfermedad renal crónica. Clasificación y estadios<sup>10,11</sup>

Estadio	Descripción	FG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
1	Daño renal con FG normal	≥ 90
2	Daño renal con FG ligeramente disminuido	60-89
3	FG moderadamente disminuido	30-59
4	FG gravemente disminuido	15-29
5	Fallo renal	< 15 o diálisis

FG: filtrado glomerular.

Es conocida la disparidad de criterios entre Haffner<sup>13</sup>, que defendía un RCV en el paciente diabético similar al de un paciente infartado, y Evans<sup>14</sup>, que defendía lo contrario. Más allá de la aplicabilidad y diferencias existentes entre las distintas tablas de RCV (REGICOR [Registre Gironí del Cor]<sup>15</sup>, SCORE [Systematic Coronary Risk Evaluation]<sup>16</sup> y UKPDS [United Kingdom Prospective Diabetes Study])<sup>17</sup>, no podemos cuestionar en una paciente de estas características clínicas la indicación de tratar toda la constelación patológica diagnosticada, que ensombrece el pronóstico y la necesidad de tratar de forma «enérgica», sin olvidar que una tabla de RCV nunca debe sustituir al juicio clínico<sup>18</sup>.

## CONSIDERACIONES AL TRATAMIENTO

Abordaremos de forma estratificada toda la pluripatología presente en la paciente, tratando cada entidad de forma combinada con el resto y de acuerdo con el grado de control observado en la situación clínica y según las determinaciones mediante análisis y exploración complementaria.

### De la diabetes mellitus tipo 2

De acuerdo con los estándares fijados por la ADA<sup>6</sup>, la paciente está en la cifra límite próxima al objetivo de una HbA<sub>1c</sub> del 7%, establecida como criterio de un buen control glucémico. No obviaremos los resultados de los estudios ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)<sup>19</sup>, ADVANCE (Action in Diabetes to Prevent Vascular Disease)<sup>20</sup> y VADT (Veterans Administration Diabetes Trial)<sup>21</sup>, con beneficio renal demostrado asociado a una reducción en la aparición y progresión de la nefropatía, especial-

mente en el desarrollo de la macroalbuminuria; por el contrario, no comportaron un descenso significativo en el comienzo de episodios cardiovasculares e incluso de aumento de la mortalidad cardiovascular, a diferencia del estudio UKPDS<sup>22</sup>, con reducción de las complicaciones macrovasculares y mortalidad asociada a la DM2, sólo en el subgrupo de pacientes con diabetes tratados con metformina.

Como se preconiza, siempre es aconsejable individualizar; en general está aceptado un objetivo terapéutico similar al de pacientes con función renal normal, es decir, una HbA<sub>1c</sub> < 7%, por lo que se consideró aceptable esa cifra del 7,2% con seguimiento cercano del grado de control metabólico.

En relación con los fármacos usados, la repaglinida puede indicarse en situaciones de ERC, por ser de eliminación biliar predominante (92%), intentado obviar el riesgo de hipoglucemia, descrito como efecto secundario, en relación con su vida media y propiedades farmacocinéticas<sup>23</sup>.

La metformina, según la ficha técnica, está contraindicada en los pacientes con un FG<sup>24</sup> inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> por aumentar el riesgo de acidosis láctica, que es una complicación grave y poco frecuente. Esto, unido a su baja incidencia, ha provocado que algunas guías clínicas<sup>25,26</sup> propongan reducir ese límite de FG hasta 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, recomendando precaución si el FG es de 30-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y la retirada del fármaco si es < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (no aceptado todavía en general).

Existen en esta paciente distintas alternativas de tratamiento condicionadas por la clínica asociada, desde una sulfonilurea no valorada por el riesgo de complicaciones y la similitud como secretagogo de insulina con repaglinida del riesgo de hipoglucemia; glitazonas (pioglitazona), con precaución en estadio de IR terminal y contraindicadas en insuficiencia cardíaca o hepatopatía, no existe indicación de los análogos de péptido similar al glucagón-1 y la posibilidad de tratar con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (limitación según la ficha técnica con sitagliptina si el FG es < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; vildagliptina y saxagliptina, aprobadas a mitad de dosis (50 mg/día y 2,5 mg/día, respectivamente) en estadios 3 y 4 de IR; linaagliptina (aprobada en IR estadios 3, 4 y 5) y, por último, la insulinización en cualquier fase de IR.

### De la cardiopatía isquémica<sup>9</sup>

- El tratamiento antiplaquetario con ácido acetilsalicílico en dosis bajas de 75-150 mg/día, que está indicado para la prevención de la trombosis coronaria, debido a la relación favorable entre el beneficio

y el riesgo en pacientes con cardiopatía isquémica estable, continúa siendo la pieza clave en la prevención farmacológica de la trombosis arterial. Actúa mediante la inhibición irreversible de la ciclooxigenasa 1 plaquetaria y, por tanto, de la producción de tromboxano.

- Los  $\beta$ -bloqueantes son efectivos en la reducción de los síntomas anginosos y la isquemia, y disminuyen la demanda de oxígeno al reducir la tasa de frecuencia y la contractilidad cardíacas y la PA. La mayoría de los  $\beta$ -bloqueantes reducen la frecuencia cardíaca tanto en reposo como durante el ejercicio, a excepción de aquéllos con actividad agonista parcial, ya que sólo disminuyen la frecuencia cardíaca durante el ejercicio.
- Tratamiento con IECA a todos los pacientes con angina y enfermedad coronaria confirmada (nivel de evidencia B).
- Tratamiento con estatinas a todos los pacientes con enfermedad coronaria (nivel de evidencia A).

## De la hipercolesterolemia

El objetivo primario del tratamiento se basa en el control del c-LDL, unido a las características en DM2 de ser unas partículas pequeñas y densas.

Está admitido el objetivo de establecer tratamiento con estatinas en DM2 con algún factor de RCV y edad > 40 años, con objetivos similares a los de prevención secundaria<sup>27</sup>.

En nuestra paciente, con la estatina indicada (simvastatina) no se cumplían los objetivos y beneficios asociados a ella, por lo que se planteó la modificación del tratamiento a una estatina de mayor potencia (atorvastatina)<sup>28</sup> e incluso la asociación con ezetimiba.

## De la enfermedad renal crónica

De forma concluyente, la paciente presenta una nefropatía diabética (tabla 3)<sup>10,11</sup>, principal causa de ERC en trata-

miento renal sustitutivo, con presencia de MAU (marcador de la progresión de la ERC)<sup>10</sup> e IR crónica en estadio 3 con FG (indicador de la masa renal funcionante)<sup>10</sup>, moderadamente disminuida (tabla 4)<sup>10,11</sup> y que va a condicionar desde los objetivos terapéuticos planteados hasta los tratamientos indicados en su pluripatología.

Referíamos antes el beneficio de un buen control glucémico en aras de frenar la progresión de la albuminuria, contrarrestado por el mayor riesgo de mortalidad cardiovascular<sup>19-21</sup>, y el beneficio de ello avalado por el UKPDS<sup>22</sup>, optando por una individualización y prudencia en los objetivos de control glucémico.

Se consideró de elección un IECA (ramipril) para el tratamiento de la HTA asociada a DM2 con nefropatía diabética, IR y ERC unida a cardiopatía isquémica, de acuerdo con la bibliografía que avala esta indicación y posibilidad de abordaje global<sup>8,9,12,19</sup>.

## RESUMEN

Leonor, de 62 años, presenta un cuadro clínico pluripatológico (DM2, HTA, hipercolesterolemia, retinopatía diabética, nefropatía diabética con MAU, IR, ERC y cardiopatía isquémica) que le confiere un RCV muy alto, condicionando esta sinergia de factores la gravedad en los objetivos de control y tipo de tratamiento indicado.

Partiendo de la individualización del tratamiento, dado el control glucémico próximo al objetivo establecido de una HbA<sub>1c</sub> del 7% con riesgo añadido al intensificar el tratamiento de la DM2 de secundarismo e hipoglucemia, se decidió mantener el tratamiento con repaglinida y metformina (esta última de acuerdo con los criterios de las guías<sup>25,26</sup>), intensificar el tratamiento hipolipemiente mediante una estatina de mayor potencia (atorvastatina) e incluso la asociación con ezetimiba (sin toxicidad nefrológica demostrada en la dosis habitual de 10 mg/día), el beneficio y la indicación de antiagregar<sup>9</sup>, el tratamiento con  $\beta$ -bloqueante<sup>9</sup> y el abordaje de la HTA mediante un IECA con cifras de PA en objetivo, unido a la coincidencia de indicaciones<sup>8,9,12,19</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cusi K. The epidemic of type 2 diabetes mellitus: its links to obesity, insulin resistance and lipotoxicity. In: Regensteiner J, Stewart K, Veves A, Totowa NJ, eds. *Diabetes and exercise*. New York: Humana Press; 2009 p. 3-54.
2. Cano-Pérez JF, Franch J; miembros de los grupos de la redGDPS de España. *Guía de la diabetes tipo 2. Recomendaciones clínicas con niveles de evidencia*. 5.ª ed. Barcelona: Elsevier España; 2011.
3. <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/hipertension-arterial/>. Fecha de consulta: 02/05/2012.
4. Houghton AR, Gray D. *Dar Sentido al ECG. Manual práctico*. 3.ª ed. Barcelona: J&C Ediciones Médicas; 2011.
5. Harding S, Greenwood R, Aldington S, Gibson J, Owens D, Taylor R, et al. Grading and disease management in national screening for diabetic retinopathy in England and Wales. *Diabet Med* 2003;20:965-71.
6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2012;35(Suppl 1):S12-S63.
7. Aguirre JC, Carramiñana FC, Carrión L, Cols C, Comas JM, López F, et al. *Guías Clínicas. Diabetes tipo 2. SEMERGEN*. Badalona: Plusmedical Alianza, A.I.E.; 2011.
8. Grupo de Trabajo para el Tratamiento de la Hipertensión Arterial de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) y de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). *Guías de práctica clínica para el tratamiento de la hipertensión arterial 2007*. *Rev Esp Cardiol* 2007;60(9):968, e1-94.
9. Fox K, Alonso MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Filippini C, et al.; Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología sobre el Manejo de la Angina Estable. *Guía sobre el manejo de la angina estable. Versión resumida*. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:919-70.
10. Mediavilla JJ, Górriz JL. *Nefropatía diabética: coordinación de los niveles asistenciales*. Barcelona: Profármaco; 2011.
11. KDOQI. *KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease*. *AM J Kidney Dis* 2007;49(Suppl. 2):S12-154.
12. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.
13. Haffner S, Lehto S, Ronnemaa, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
14. Evans J, Wang J, Morris A. Comparison of cardiovascular risk between patients with type diabetes and those who had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ* 2002;324:939-43.
15. Cano JF, Baena-Díez LM, Franch J, Vila J, Tello S, Sala J, et al. Long term cardiovascular risk in type 2 diabetes compared to non diabetic first acute myocardial infarction patients. A population-based cohort study in southern Europe. *Diabetes Care* 2010;33:2004-9.
16. Coronary RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
17. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)* 2001;101:671-9.
18. Rodríguez A, Alemán JJ, Álvarez A, Serrano A, Torres JL; en representación de la RedGDPS. Estatinas en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2. *Diabetes Práctica* 2012;3(1):9-17.
19. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
20. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
21. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda T, Emanuele M, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
22. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-64.
23. Ficha técnica de la repaglinida. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: [www.aemps.es](http://www.aemps.es). Fecha de consulta: 03/05/2012.
24. Ficha técnica de la metformina. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: [www.aemps.es](http://www.aemps.es). Fecha de consulta: 03/05/2012.
25. NICE. Clinical guideline management of type 2 diabetes. Management of blood glucose. London: National Institute for Clinical Excellence; 2009. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG87NICEguideline.pdf>. Fecha de consulta: 04/05/2012.
26. Colagiuri S, Dickinson S, Girgis S, Colagiuri R. National evidence based guidelines for blood glucose control in type 2 diabetes. Canberra: Diabetes Australia and the NHMRC; 2009.
27. Díaz A. Los lípidos y la enfermedad cardiovascular en el paciente diabético. *Diabetes Práctica* 2012;3(1):3-5.
28. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskiran MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.